

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

REC'D 10 NOV 2004

WIPO

PCT

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire	POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/PEA/416)	
Demande internationale No. PCT/FR 03/03675	Date du dépôt international (jour/mois/année) 11.12.2003	Date de priorité (jour/mois/année) 12.12.2002
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C12Q1/68		
Déposant UNIVERSITE JOSEPH FOURIER et al.		

- Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
- Ce RAPPORT comprend 7 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.
 - ☒ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent 2 feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants :

- I ☒ Base de l'opinion
- II ☐ Priorité
- III ☒ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☐ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☐ Certains documents cités
- VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☐ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 24.06.2004	Date d'achèvement du présent rapport 09.11.2004
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Luzzatto, E N° de téléphone +49 89 2399-8169 

PCT/FR 03/03675

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n°

PCT/FR 03/03675

- ☐ des revendications, nos :
- ☐ des dessins, feuilles :
5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1: et annexée au présent rapport.)

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

III. Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle

1. La question de savoir si l'objet de l'invention revendiquée semble être nouveau, impliquer une activité inventive (ne pas être évident) ou être susceptible d'application industrielle n'a pas été examinée pour ce qui concerne :

☐ l'ensemble de la demande internationale,

☒ les revendication nos 8

parce que :

☐ la demande internationale, ou les revendications nos en question, se rapportent à l'objet suivant, à l'égard duquel l'administration chargée de l'examen préliminaire international n'est pas tenue d'effectuer un examen préliminaire international (*préciser*) :

☐ la description, les revendications ou les dessins (*en indiquer les éléments ci-dessous*), ou les revendications en question ne sont pas clairs, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable (*préciser*) :

☐ les revendications, ou les revendications nos en question, ne se fondent pas de façon adéquate sur la description, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable.

☒ il n'a pas été établi de rapport de recherche internationale pour les revendications nos 8 en question.

2. Le listage des séquences de nucléotides ou d'acides aminés n'est pas conforme à la norme prévue dans l'annexe C des instructions administratives, de sorte qu'il n'est pas possible d'effectuer un examen préliminaire international significatif :

☐ le listage présenté par écrit n'a pas été fourni ou n'est pas conforme à la norme.

☐ le listage sous forme déchiffrable par ordinateur n'a pas été fourni ou n'est pas conforme à la norme.

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration
Nouveauté

Oui: Revendications 1-7,9-12

Non: Revendications none

Activité inventive

Oui: Revendications 1-7,10-12

Non: Revendications 9

Possibilité d'application industrielle

Oui: Revendications 1-7,9-12

Non: Revendications

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n°

PCT/FR 03/03675

2. Citations et explications

voir feuille séparée

Concernant le point III

Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle

- 1) L a revendication 8 n'a pas été recherchée et donc ne va pas faire l'objet d'un examen.

Concernant le point V

Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

- 1) La revendication 9 manque d'activité inventive (Art. 33(3) PCT) au vu de D3 (WO-A-0144266), qui décrit l'inhibition du lien de la paromomycine à l'ARN de VHC (région III) par l'antibiotique aminoglycoside néomycine (voir p. 31, l. 5-p. 33, l. 8). Le but du procédé décrit dans D3 est d'identifier des composés qui peuvent être utilisés en tant qu'agents anti-viraux et ce sont les agents qui ont les caractéristiques montrées par la néomycine dans ledit procédé qui sont sélectionnés, comme indiqué dans D3 (voir p. 11, l. 1-p. 13, l. 8).
À la lumière de cette indication très claire, l'homme du métier aurait immédiatement considéré l'utilisation de la néomycine comme agent anti-VHC, même si cette indication n'est pas donnée d'une façon explicite.
- 2) Par contre, D3 ni ne divulgue ni ne suggère que la tobramycine pourrait être utilisée en tant qu'agent anti-viral. Il en est de même pour les autres documents cités dans le Rapport de Recherche. La revendication 10 implique donc une activité inventive (Art. 33(3) PCT).
- 3) D1 (US-A-6001990) décrit des oligonucléotides anti-sens dérivés du génome du VHC comprenant des portions d'au moins 8 bases de longueur complémentaires de parties de la SEQ ID NO: 3 de la présente demande (voir les séquences SEQ ID NO: 2 et 3). Les SEQ ID NO: 2 et 3 ont été exclues de la portée des revendications 11 et 12 à l'aide d'un "disclaimer" et donc n'affectent pas la nouveauté de celles-ci.
Il en est de même pour D2 (US-A-6284458), qui décrit une séquence de 20 bases

(SEQ ID NO: 33) entièrement complémentaire d'une portion de la SEQ ID NO: 3 de la présente demande ainsi que son utilisation thérapeutique (voir col. 2, l. 20-43, col. 6, l. 1-8) pour le traitement de l'hépatite C. Aussi cette séquence a été exclue à l'aide d'un "disclaimer"

Ni D1 ni D2 ne fournissent aucune indication ni concernant la SEQ ID NO: 3 décrit dans la présente demande ni concernant une méthode, comme la méthode revendiquée à présent, qui permettrait de l'identifier (voir p. 7, l. 8-14 de la demande). Ni D1 ni D2, donc, ne peuvent être utilisés à l'encontre de l'activité inventive des revendications 11 et 12. De plus, au vu de l'absence desdites indications, ils ne jouent pas un rôle dans l'évaluation de l'activité inventive desdites revendications.

- 4) La revendication 1 a trait à une méthode de criblage caractérisée par l'incubation de la sous-unité p116 de la protéine eIF3 et de séquences spécifiques de l'IRES de VHC (à savoir, la séquence indiquée comme SEQ ID NO: 2, ou toute séquence contenant au moins 10 nucléotides successifs de ladite séquence) avec la molécule à tester. La SEQ ID NO: 2 dérive de la région II de l'IRES du VHC. L'état de la technique le plus proche est représenté par D3 (WO-A-0144266). D3 décrit une méthode pour le criblage de molécules à activité antivirale basée sur l'interaction des molécules à tester avec un fragment dérivé de la région IIb du génome du VHC (voir p. 2, l. 13-p. 4, l. 22, p. 11, l. 1-29, p. 23, l. 4-29, p. 28, l. 12-25, rev. 18-21). D3 ne décrit, ni ne suggère, un rôle spécifique de la région II de l'IRES du VHC dans le lien avec la protéine eIF3 mais indique explicitement que la sous-unité p116 de la protéine eIF3 peut être utilisée dans le cadre de l'invention (p. 11, l. 20-24).

La différence entre l'objet de la revendication 1 et le contenu de D3 est donc au moins représentée par le choix de la SEQ ID NO: 2, dérivée de la région II de l'IRES du VHC.

Aucun effet technique particulier n'est lié à cette caractéristique.

Le problème technique à résoudre se définit donc comme le développement d'une méthode alternative à celle de D3.

Ni D3 ni aucun autre document cité dans le Rapport de Recherche ne suggère un rôle pour la région II (SEQ ID NO: 2) de l'IRES du VHC.

De ce fait, une activité inventive devrait être reconnue pour l'objet de ladite revendication 1.

- 5) Il en est de même pour les revendications 2-7 qui dépendent de la revendication

RAPPORT D'EXAMEN

Demande internationale n° PCT/FR 03/03675

PRELIMINAIRE INTERNATIONAL - FEUILLE SEPARÉE

1.

REVENDICATIONS

1/ Procédé de criblage de molécules selon lequel, in vitro :

- a/ on incube ensemble la sous unité p116 (SEQ ID4) de la protéine eIF3, la séquence nucléotidique de la région II (SEQ ID2) de l'IRES de VHC ou toute séquence contenant au moins 10 nucléotides successifs de la région II (SEQ ID 2) de l'IRES de VHC et la molécule à tester,
- b/ on détecte ensuite la formation éventuelle de complexe p116 / région II IRES, l'absence de complexe témoignant de la capacité inhibitrice de la molécule testée, à inhiber la formation desdits complexes,
- c/ on sélectionne les molécules inhibant la formation des complexes.

2/ Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que seule la séquence du motif de reconnaissance de la protéine p116 (SEQ ID5) est incubée.

3/ Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que seule une partie de la région II est incubée et correspond à la séquence nucléotidique consensus SEQ ID3 ou une séquence comprenant au moins 8 nucléotides successifs de la séquence SEQ ID 3.

4/ Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la molécule à tester est incubée à des doses croissantes.

5/ Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la détection est effectuée par filtration du mélange au travers d'une membrane de nitrocellulose, puis par mesure de la radioactivité liée à la membrane correspondant à la quantité d'ARN fixée sur la membrane.

6/ Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on teste ensuite, ex vivo, l'influence de la molécule sélectionnée en c) sur la traduction cap-indépendante et la traduction cap-dépendante pour ne retenir que les molécules inhibant la traduction cap-indépendante sans influencer la traduction cap-dépendante.

7/ Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce qu'on construit des vecteurs bicistroniques constitués de deux luciférase encadrant la séquence de la région II (SEQ ID 2) ou toute séquence contenant au moins 10 nucléotides successifs de la région II (SEQ ID 2), ou la séquence consensus (SEQ ID 3) ou une séquence comprenant au moins 8 nucléotides successifs de la séquence SEQ ID 3; la première luciférase étant traduite de manière cap-dépendante et la seconde de manière cap-indépendante ou inversement.

8/ Utilisation des molécules sélectionnées à l'issue du procédé de criblage objet de l'une des revendications 1 à 7 pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement de l'hépatite C (VHC), de la peste porcine (CSFV), de la diarrhée bovine (BVDV).

9/ Utilisation d'un aminoglycoside pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement de l'hépatite C (VHC), de la peste porcine (CSFV), de la diarrhée bovine (BVDV).

10/ Utilisation selon la revendication 9, caractérisée en ce que l'aminoglycoside est la tobramycine.

11/ Composition pharmaceutique comprenant un oligonucléotide anti-sens complémentaire de la séquence SEQ ID 3 ou de toute séquence comprenant au moins 8 nucléotides successifs de la séquence SEQ ID 3, à l'exception des oligonucléotides de séquence TAGACGCTTTCTGCGTGAAGACAGTAGT, GAAGACAGTAGTTCCTCACAGGGGAGTG, GCCATGGCTAGACGCTTTCT.

12/ Utilisation d'un oligonucléotide anti-sens complémentaire de la séquence SEQ ID 3 ou de toute séquence comprenant au moins 8 nucléotides successifs de la séquence SEQ ID 3, à l'exception des oligonucléotides de séquence TAGACGCTTTCTGCGTGAAGACAGTAGT, GAAGACAGTAGTTCCTCACAGGGGAGTG, GCCATGGCTAGACGCTTTCT, comme médicament pour le traitement de l'hépatite C (VHC).